

Сравнительная эффективность винорелбина и циклофосфана в режиме мобилизации для заготовки аутотрансплантата.

Грицаев С.В.¹, Кострома И.И.¹, Чубукина Ж.В.¹, Запреева И.М.¹, Балашова В.А.¹,
Тиранова С.А.¹, Чеботкевич В.Н.¹, Сельцер А.В.¹, Карягина Е.В.², Шилова Е.Р.¹,
Бессмельцев С.С.¹, Чечеткин А.В.¹.

1. ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России». 2-ая Советская ул., дом 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024. e-mail: RNIИТ@mail.ru

2. Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения городская больница №15. Улица Авангардная, дом 4, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 198205. e-mail: b15@zdrav.spb.ru

Резюме.

Обоснование. Наиболее частым режимом мобилизации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) из костного мозга в периферическую кровь является комбинация циклофосфана с гранулоцитарным ростовым фактором (Г-КСФ). Высокая частота токсических осложнений и непредсказуемость сроков заготовки аутотрансплантата обосновывают целесообразность апробации других режимов мобилизации.

Цель исследования. Сравнить эффективность режимов мобилизации с использованием циклофосфана и винорелбина.

Материалы и методы. Проанализированы данные 43 больных в возрасте от 35 до 67 лет. Сформированы 2 группы. В первой группе 9 больных множественной миеломой (ММ) и 6 лимфомами получили циклофосфан, 3 г/м² внутривенно. Во второй группе 23 больным ММ и 5 больным лимфомами внутривенно вводили винорелбин, 35 мг/м². С 4 дня назначали Г-КСФ. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК) выполнена 34 больным.

Результаты. Различия между 2 режимами установлено только для сроков инициации лейкоцитафереза: на 11 день в группе циклофосфана и 8 день в группе винорелбина; $p=0,000$. Различия в уровне CD34⁺ клеток в крови перед первым сеансом афереза имело пограничное

значение: 197 и 94/1 мкл соответственно; $p=0,047$. Общее количество заготовленных CD34⁺ клеток не различалось. Частота неудачных мобилизаций составила 26,7% и 10,7% соответственно. В группе винорелбина осложнения в виде дискомфорта в животе зарегистрированы у 1 (3,6%) больного. При сравнении результатов АутоТГСК различий не обнаружено.

Заключение. Комбинация винорелбина с Г-КСФ является эффективным режимом мобилизации у 90% больных ММ. Отсутствие повреждающего действия на пролиферативный потенциал кроветворных клеток в совокупности с благоприятным профилем безопасности делает винорелбин препаратом выбора для мобилизации ГСК у больных ММ старшего возраста. Небольшое число больных лимфомами в исследовании позволяет констатировать возможную эффективность винорелбина у отдельных больных лимфомами.

Ключевые слова: мобилизация, винорелбин, циклофосфан, множественная миелома, лимфома

Comparative effectiveness of vinorelbine and cyclophosphamide as mobilization regimen for autotransplant harvesting.

Gricaev S.V.¹, Kostroma I.I.¹, Chubukina Zh.V.¹, Zapreeva I.M.¹, Balashova V.A.¹,
Tiranova S.A.¹, Chebotkevich V.N.¹, Sel'cer A.V.¹, Karjagina E.V.², Shilova E.R.¹, Bessmeltsev
S.S.¹, Chechetkin A.V.¹.

1. FSBI «Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency»
2. City's Hospital №15, St. Petersburg
- 3.

Abstract

The aim of the study was to compare effectiveness of different mobilization regimens of hematopoietic stem cells (HSC) with cyclophosphamide and vinorelbine. Data of 43 patients, who were distributed into 2 groups according to mobilized regimens, were analyzed. Nine patients with multiple myeloma (MM) and 6 with lymphoma were included into the first group and were mobilized with cyclophosphamide. In the second group, consisted of 23 patients with MM and 5 with lymphoma, vinorelbine 35 mg/m² was used for mobilization. All patients were treated with G-SCF too. Autologous stem cell transplantation (AutoSCT) was performed to 34 patients. Significant difference was disclosed only on day of stem cell harvesting: 11 days with cyclophosphamide versus 8 days with vinorelbine; $p=0,000$. The difference in the level of CD34⁺ cells in peripheral blood at the first day of aphaeresis has got the borderline significance: 197 versus 94 accordingly; $p=0,047$. But we did not find any difference in the total number of CD34⁺ cells. The number of ineffective harvestings was 26.7% and 10.7% accordingly. The days of engraftments were identical in the groups. The toxicity of vinorelbine was minimal. We conclude that vinorelbine and G-SCF combination is effective regimen of HSC mobilization and it may be recommended for older MM patients.

Key words: mobilization, vinorelbine, cyclophosphamide, multiple myeloma, lymphoma.

Введение.

Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК) рассматривается как обязательная опция лечения больных множественной миеломой (ММ) и отдельными видами лимфом, соматический статус которых соответствуют критериям отбора [1-4].

Улучшение беспрогрессивной и общей выживаемости после АутоТГСК обусловлено циторедуктивным действием режима предтрансплантационной подготовки (режим кондиционирования). Не менее важное условие эффективности АутоТГСК – количественный и качественный состав трансплантата [5]. Число заготовленных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), верифицируемых по экспрессии поверхностного антигена CD34, в объеме не менее $2,0 \times 10^6$ /кг веса больного обеспечивает надежное и быстрое восстановление кроветворения. Тем самым создаются условия для своевременной инициации поддерживающей терапии, обеспечивающей контроль над резидуальными опухолевыми клетками.

Для мобилизации ГСК из костного мозга в периферическую кровь традиционно используется комбинация цитостатиков с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) [6]. Стандартный режим мобилизации предполагает внутривенное введение циклофосфана в дозе от 2 до 7 г/м². Вместе с тем назначение высокодозного циклофосфана сопряжено с необходимостью проведения гидратации и назначения уромитексана для профилактики геморрагического цистита, риском развития фебрильной нейтропении и инфекционных осложнений, значительной вариабельностью сроков, оптимальных для проведения лейкоцитафереза.

В связи с этим практический интерес представляют новые мобилизационные режимы, предполагающие использование менее токсичных цитостатиков или полный отказ от их применения. Примером последней опции может быть комбинация плериксафора с Г-КСФ [6,7].

Альтернативой циклофосфану многими авторами рассматриваются цитарабин, вепезид, винорелбин [8-11]. Так по данным W. Wood с соавт. [9] после назначения вепезида по 375 мг/м² в течение двух последовательных дней с последующим введением Г-КСФ у 100% больных ММ, включенных в исследование, был заготовлен полноценный трансплантат при минимальной частоте токсических осложнений. Успешная мобилизация у больных неблагоприятными вариантами лимфом была констатирована после курсов

полихимиотерапии, включающих ифосфамид, гемцитабин и винорелбин (схема IGEV) [10] или бендамустин, гемцитабин и винорелбин (схема BeGEV) [11].

Не менее эффективным может быть использование винорелбина в составе 2-компонентной схемы с ифосфамидом или циклофосфамидом [10,12] и в режиме монотерапии [13,14,15]. Так частота неудачных заготовок у больных ММ после однократного введения винорелбина в дозе 35 мг/м² составила 5%. При этом клеточная взвесь с содержанием $\geq 4,0 \times 10^6$ CD34⁺ клеток/кг (из расчета на две АутоТГСК) была заготовлена у 77% больных после одного сеанса лейкоцитафереза. Наиболее частым осложнением, ассоциированным с назначением винорелбина, был дискомфорт в животе (13%). Парестезии и усиление нейропатии, а также фебрильная нейтропения были единичными эпизодами [15]. У больных лимфомами при использовании этого же режима целевой уровень в $\geq 2,5 \times 10^6$ CD34⁺ клеток/кг был достигнут в 84% случаев [14]. Важно отметить, что у 95% больных ММ и 65% больных лимфомами лейкоцитаферезы были инициированы на 8 день после назначения винорелбина.

Цель исследования – сравнение эффективности режимов мобилизации ГСК с использованием циклофосфана и винорелбина.

Больные и методы.

Для решения поставленной цели были проанализированы результаты заготовки аутотрансплантата, выполненные с января 2015 года по июль 2017 года. Обработаны данные 43 больных, включая 32 ММ и 11 лимфомами, в возрасте от 35 до 67 лет, медиана 57 лет.

Больные были распределены в 2 группы. В первую группу, в которой для мобилизации был использован циклофосфан, были включены 15 больных: 9 ММ и 6 лимфомами. Вторую группу с применением винорелбина составили 28 больных: 23 ММ и 5 лимфомами. Двум больным ММ из второй группы была выполнена ремобилизация. Характеристика больных ММ и лимфомами представлена в таблицах 1 и 2.

Циклофосфан назначался по 3 г/м² внутривенно. Винорелбин в дозе 35 мг/м² вводился внутривенно болюсно. Подкожные инъекции Г-КСФ инициировали через 4 дня. Один больной получал филграстим (Грасальва) по 30 млн МЕ дважды в сутки, а все остальные ленограстим (Граноцит) по 34 млн МЕ дважды в сутки, включая утро дня последнего сеанса афереза.

Аферезы выполнялись на сепараторе клеток крови Cobe Spectra. Начало проведения аферезов планировали при уровне CD34⁺ клеток $\geq 10/1$ мкл крови и содержании лейкоцитов $\geq 5,0 \times 10^9/\text{л}$.

В качестве криопротектора использовали диметилсульфоксид с конечной концентрации 10%. Замораживание осуществляли в аппарате программного замораживания Cryo 560-16 Planer RLC. Контейнеры с клеточной взвесью хранили в парах азота.

Таблица 1

Характеристика больных множественной миеломой

Показатели	Циклофосфан, n (%)	Винорелбин, n (%)
Ме возраста (диапазон), лет	57 (48-65)	56,5 (35-67)
IgG	7	12
IgA	1	10
IgD	-	1
Бенс-Джонса	1	-
Миеломная нефропатия	2 (22,2)	5 (21,7)
Бортезомиб	9 (100,0)	23 (100,0)
Алкеран	1 (11,1)	1 (4,3)
Антрациклины	3 (33,3)	6 (26,1)
Леналидомид	3 (33,3)	14 (60,9)
Карфилзомиб	-	4 (17,4)
Лучевая терапия	1 (11,1)	1 (4,3)
1 линия* терапии	7 (77,8)	17 (73,9)
≥ 2 линии* терапии	2 (22,2)	6 (26,1)
Полный ответ	2 (22,2)	3 (13,0)
Очень хороший частичный ответ	3 (33,3)	7 (30,4)
Частичный ответ	4 (44,4)	13 (56,5)

Примечание.*Линия - схема(-ы) до достижения наилучшего ответа.

Подсчет количества CD34⁺ выполняли в 4-цветном анализе на лазерном проточном цитометре Cytomics FC 500. Культуральные исследования проводили в полной среде на основе метилцеллюлозы MethoCult H 4435 (Stem cell Technologies. Vancouver, B.C. Canada). Колониеобразующую способность оценивали по суммарному количеству бурстобразующих, гранулоцитарных, граулоцито-моноцитарных, мультилинейных и макрофагальных колоний.

Для обнаружения геномов вирусов группы герпеса в крови использовали ПЦР в мультипраймерном формате с детекцией в режиме реального времени. Применяли наборы

для выявления вирусов герпеса простого 1 и 2 типов, цитомегаловируса, вируса герпеса человека 6 типа и вируса Эпштейна-Барр («амплиСенс», Москва).

Целевой объем заготавливаемых CD34⁺ клеток планировался на уровне $\geq 2 \times 10^6$ /кг веса больного, т.е. как минимум на одну трансплантацию.

Таблица 2

Характеристика больных лимфомами

Показатели	Циклофосфан, n	Винорелбин, n
Медиана возраста (диапазон), лет	59 (48-65)	43 (35-59)
Лимфома мантийной зоны	3	2
Лимфома Ходжкина	1	2
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	1	-
Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома	-	1
Фолликулярная лимфома	1	-
1 схема терапии	4	3
≥ 2 схемы терапии	2	2
Полный ответ	5	2
Частичный ответ	1	3

Трансплантации были выполнены 34 больным: 27 ММ и 7 лимфомами. Восемью больным ММ были проведены по две (тандемные) трансплантации. Таким образом, общее число АутоТГСК составило 42.

Трансплантат, заготовленный с применением циклофосфана, был использован при проведении 16 АутоТГСК, включая 4 повторные: 7 больным ММ и 5 больным лимфомами. В качестве режима кондиционирования были использованы схемы Mel200, Mel140 и модификации схемы BEAM с заменой кармустина на ломустин или бендамустин.

Трансплантат, заготовленный после введения винорелбина, был использован при 26 АутоТГСК, включая 4 тандемные: 20 больным ММ и 2 больным лимфомами. Использованные схемы кондиционирования: Mel200, Mel140, Mel140+Thiotepa и BEAM.

В посттрансплантационном периоде всем больным назначался Г-КСФ. Пэгфилграстим (Неуласта, Лонквэкс) был использован при проведении 14 трансплантаций в 1-ой группе и 23 трансплантаций во 2-ой группе. В остальных случаях больные получали препараты короткого действия: филграстим или ленограстим. При отсутствии заметного увеличения числа тромбоцитов к +14 дню подкожно вводился ромиплостим (Энплейт) по 250 мкг.

О сроках приживления трансплантата судили по уровню абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 последовательных дней и тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 последовательных дней без трансфузий тромбоконцентрата.

Полученные данные обработаны с применением методов вариационной статистики.

Результаты.

Результаты заготовки трансплантата в группе 1.

Лейкоцитаферезы были инициированы на 10-13 дни после введения циклофосфана, медиана 11 день. Основная часть аферезов приходилась на 11 (6 больных) и 12 (6 больных) дни (рис. 1).

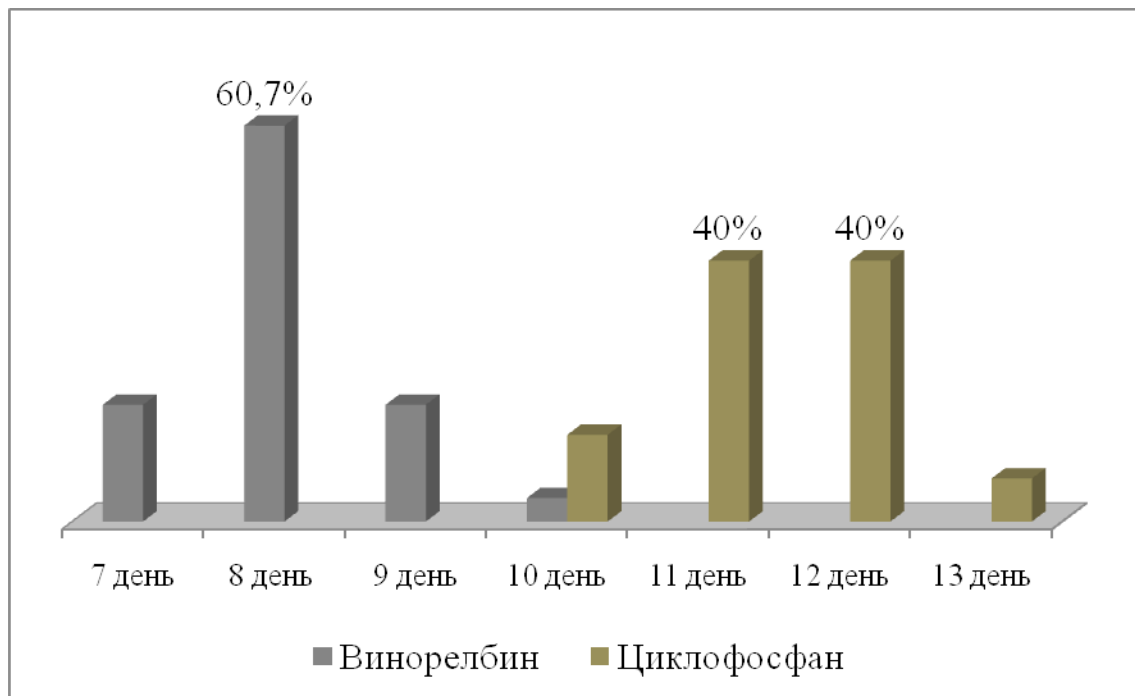


Рисунок 1. Сроки проведения первого сеанса лейкоцитафереза

Перед началом первого сеанса афереза уровень $CD34^+$ клеток был в диапазоне от 11 до 715 в 1 мкл крови, медиана 197/1 мкл. Содержание лейкоцитов варьировало от 5,0 до $36,0 \times 10^9/\text{л}$, медиана $12,4 \times 10^9/\text{л}$.

У 12 больных выполнен один сеанс лейкоцитафереза. Два сеанса были проведены 3 (20%) больным: 1 ММ и 2 лимфомами.

Медиана содержания $CD34^+$ клеток в заготовленной клеточной взвеси составила $5,51 \times 10^6/\text{кг}$ и находилась в диапазоне от 0,5 до $23,3 \times 10^6/\text{кг}$. Уровень $CD34^+$ клеток ниже целевого имел место у 4 (26,7%) больных лимфомами.

Общее количество колоний варьировало от 110 до 600, медиана 406.

Осложнения в виде повышения температуры до 38,0-38,4⁰С были зафиксированы у 3 (20,0%) больных.

Результаты заготовки трансплантата в группе 2.

Аферезы были инициированы на 6-9 дни после введения винорелбина, медиана 8 день. Большинство аферезов было выполнено на 8 день (17 больных, 60,7%). Реже заготовку клеточной взвеси инициировали на 7 (5 больных, 17,9%), 9 (5 больных, 17,9%) и 10 (1 больной, 3,6%) дни (рис. 1). Причиной поздних сроков был низкий уровень CD34⁺ клеток и/или лейкоцитов в периферической крови.

В день первого сеанса афереза уровень CD34⁺ клеток в крови варьировал от 7 до 431 в 1 мкл, медиана 94/1 мкл. Медиана содержания лейкоцитов составила 17,9x10⁹/л, от 9,8 до 37,6x10⁹/л.

Необходимость в проведении второго сеанса лейкоцитафереза была у 7 (25%) больных: 6 ММ и 1 лимфомой.

Общее количество заготовленных CD34⁺ клеток было от 0,3 до 9,7x10⁶/кг, медиана 3,67x10⁶/кг.

Неудачная мобилизация была констатирована у 3 (10,7%) больных: 2 ММ и 1 лимфомой. У одного из больных ММ ранее после введения винорелбина была проведена заготовка трансплантата, содержащего 2,1x10⁶ CD34⁺ клеток/кг. После режима кондиционирования Mel200 выполнена АутоТГСК. Через 5 месяцев была инициирована ремобилизация. К этому времени больной получил 7 курсов с леналидомидом. В день запланированного афереза содержание CD34⁺ клеток в 1 мкл крови было 7. Другая больная ММ перед мобилизацией получала только бортезомибсодержащие курсы. Больной лимфомой из клеток зоны мантии после курсов hyper-CVAD получил лучевую терапию на область пораженных миндалин. В день афереза уровень CD34⁺ клеток в 1 мкл крови был менее 10. Т.о. заготовка трансплантата с применением винорелбина была эффективной у 21 (91,3%) больного ММ и 4 (80%) больных лимфомами.

Медиана общего количества колоний составила 465, от 125 до 884.

Из осложнений следует отметить дискомфорт в животе, купированный введением ненаркотических анальгетиков, который имел место у 1 (3,6%) больного.

Результаты заготовки ауто трансплантата с использованием циклофосфана и винорелбина представлены в таблице 3.

Результаты заготовки аутотрансплантата

Показатели	Циклофосфан, Ме (диапазон)	Винорелбин, Ме (диапазон)	<i>p</i>
Дни начала аферезов	11 (10-13)	8 (7-10)	0,000
CD34 ⁺ клетки/1 мкл крови	197 (11-715)	94 (7-431)	0,047
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	12,4 (5,0-36,0)	17,9 (9,8-37,6)	0,067
2 сеанса афереза, n (%)	3 (20,0)	7 (25,0)	
CD34 ⁺ клетки/кг веса	5,51 (0,5-23,3)	3,67 (0,3-9,7)	
Неудачные мобилизации, n (%)	4 (26,7)	3 (10,7)	
КОС	406 (110-600)	465 (125-884)	
Лихорадка, n (%)	3 (20,0)	-	
Дискомфорт в животе, n (%)	-	1 (3,5)	

Различие было значимым в сроках инициации лейкоцитафереза: 11 и 8 дни соответственно; $p=0,000$. Различие в содержании CD34⁺ клеток в 1 мкл крови перед инициацией лейкоцитафереза имело пограничное значение: 197 в группе 1 и 94 в группе 2; $p=0,047$. По остальным показателям различия были незначимы.

Основные результаты АутоТГСК представлены в таблице 4.

Время восстановления кроветворения в группах не различалось. Абсолютное число нейтрофилов и содержание тромбоцитов в периферической крови достигали установленного уровня на 9 и 10 дни и на 13,5 и 13 дни соответственно.

Не выявлено значимых различий по частоте трансфузий тромбоконцентрата (3 и 3 дозы соответственно) и числу больных, которым назначался ромиплостим (25% и 22,2% больных соответственно). Не было различий и в частоте эпизодов фебрильной нейтропении: у 20,0% и 14,8% больных соответственно. У 1 больного из группы 1 был диагностирован сепсис, вызванный *Pseudomonas aeruginosa*, который закончился летальным исходом.

Результаты АутоТГСК

Показатели	Циклофосфан*	Винорелбин
АЧН $\geq 0,5 \times 10^9$ /л, дни (диапазон)	9 (8-14)	10 (9-20)
Тромбоциты $\geq 20 \times 10^9$ /л, дни (диапазон)	13,5 (7-22)	13 (8-24)
Назначение ромиплостима, n (%)	4 (25)	6 (22,2)
Дозы тромбоконцентрата, Ме (диапазон)	3 (2-7)	3 (2-6)
Трансфузии донорских эритроцитов, n (%)	6 (37,5)	7 (25,0%)

Фебрильная нейтропения, n (%)	3 (20%)	4 (14,8%)
Сепсис, n	1	-
Обнаружение генома вирусов группы герпеса в крови, n	3	9
Вирусная инфекция, n	2	2
Койко-дни от АутоТГСК до выписки, Ме (диапазон)	15 (12-24)	15,5 (11-25)

Примечание.* – данные 15 больных

Обсуждение.

Разработка, апробация и внедрение в клиническую практику новых режимов мобилизации является актуальной проблемой трансплантологии. Многообразие предлагаемых схем позволяет дифференцированно выбирать режим мобилизации ГСК из костного мозга в периферическую кровь для последующей их заготовки методом афереза.

Заготовка аутотрансплантата у больных без поражения костного мозга или при резистентных вариантах отдельных гемобластозов возможна после курсов комбинированной цитостатической терапии. Это позволяет совместить лечебный и мобилизационный эффект интенсивных схем химиотерапии и сохранить репопулятивный потенциал ГСК, заготавливаемых на ранних этапах лечения. Напротив, использование цитостатиков в режиме монотерапии представляется оправданным у больных с активно предлеченными заболеваниями, когда агрессивное воздействие на кроветворные клетки и клетки гемопоэтической ниши может спровоцировать дополнительное повреждающее и, возможно, мутагенное действие.

При выборе режима мобилизации помимо его интенсивности и, соответственно, потенциально токсического воздействия на жизненно важные органы больного необходимо учитывать и другие факторы. Это снижение эффективности в случае длительного предшествующего назначения новых лекарственных препаратов, включая леналидомид [16,17,18]. Риск неудачных мобилизаций. Прогнозируемость сроков заготовки трансплантата. Немаловажным является и экономическая составляющая, опосредованная длительностью пребывания больного в стационаре и потребностью в дополнительном лекарственном обеспечении в случае развития осложнений.

Оценивая данные собственного исследования необходимо указать на его ретроспективный характер, превалирование больных ММ и больных, получавших винорелбин. Тем не менее, следует отметить однородность групп больных ММ по отдельным клинико-лабораторным показателям. Не менее важным моментом для

интерпретации результатов является и то, что 60% больных ММ в группе винорелбина ранее получали леналидомид. Это, несмотря на отсутствие значимого различия, было почти в два раза больше чем в группе циклофосфана – 33%.

При анализе результатов двух режимов мобилизации значимое различие было обнаружено только в длительности интервала от введения препарата до инициации лейкоцитафереза. При назначении винорелбина он был на 3 дня короче нежели при назначении циклофосфана: 8 и 11 дней соответственно; $p=0,000$ (рис. 1). Эти данные совпадают с сообщениями других авторов [13,14,15]. Не исключено, что причина в менее выраженном миелотоксическом действии винорелбина. Косвенным подтверждением высказанного предположения является отсутствие эпизодов фебрильной нейтропении и циркуляция меньшего числа $CD34^+$ клеток в крови в день проведения первого афереза (табл. 3).

Заготовка клеточной взвеси, выполненная на 8 день после введения винорелбина у 60% больных, позволяет с большей вероятностью прогнозировать оптимальные сроки получения трансплантата и тем самым рационально планировать госпитализацию больных.

Несмотря на тенденцию к меньшему содержанию $CD34$ -позитивных клеток в трансплантате, у 90% больных из группы винорелбина был достигнут целевой объем клеток с достаточно высоким пролиферативным потенциалом. Это подтверждает высокую мобилизационную активность винорелбина, сопоставимую с потенциалом промежуточных доз циклофосфана [13,14,15].

Другим свидетельством полноценности трансплантата, заготовленного после назначения винорелбина, являются результаты АутоТГСК (табл. 4). Значимого различия по основным показателям в группах не установлено. Тенденция к увеличению сроков приживления трансплантата у больных из группы винорелбина возможно могла быть обусловлена повреждением клеток гемопоэтической ниши. Основанием для такого предположения является высокая частота обнаружения геномов вирусов группы герпеса в крови перед АутоТГСК и предшествующий прием леналидомида большинством больных ММ (табл. 1,4).

Учитывая меньшее количество $CD34^+$ клеток в трансплантате после введения винорелбина, вполне целесообразной представляется его комбинация с циклофосфаном [10,12]. Однако по данным S. De Mel с соавт. [19] после назначения винорелбина 25 мг/м² в

1-й день, циклофосфида 1,5 г/м² во 2-й день и Г-КСФ с 4 дня общее количество CD34⁺ клеток было значимо больше у больных ММ, получивших циклофосфан 3 г/м²: 8,4 и 11,3x10⁶/кг соответственно; $p=0,009$. Но при этом число больных, у которых был достигнут целевой уровень CD34⁺ клеток $\geq 5 \times 10^6$ /кг, не различалось: 85% и 95% соответственно; $p=0,07$.

Тем самым оправданным представляется другой сценарий улучшения качества трансплантата, а именно поиск предикторов неудачных мобилизаций для своевременного планирования введения плериксафора [20,21]. По данным Р. Samaras с соавт. [15] принципиальный негативный предиктор – прием леналидомида и талидомида. В то же время в собственном исследовании из 14 больных, получавших леналидомид, неудачная мобилизация была констатирована только у 1 (7,1%) больного. Нельзя исключить, что винорелбин также, как и промежуточные дозы циклофосфана [22,23], способен преодолевать негативное влияние иммуномодуляторов на эффективность заготовки клеточной взвеси.

Заключение.

Комбинация винорелбина с Г-КСФ является эффективным режимом мобилизации и позволяет заготавливать аутогенный трансплантат с содержанием $\geq 2,0 \times 10^6$ /кг CD34⁺ клеток у 90% больных ММ. Это дает основание рассматривать винорелбин в качестве альтернативы промежуточным дозам циклофосфана. Отсутствие повреждающего действия на пролиферативный потенциал кроветворных клеток в совокупности с благоприятным профилем безопасности делает винорелбин препаратом выбора для мобилизации ГСК у больных ММ старшей возрастной группы. Предсказуемость оптимальных сроков заготовки трансплантата позволяет оптимизировать этап мобилизации. Небольшое число больных не позволяет сделать окончательные выводы об эффективности винорелбина у больных лимфомами. Тем не менее, можно говорить о возможности успешной мобилизации ГСК у ряда больных лимфомами.

Список литературы

1. Бессмельцев С.С, Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: руководство для врачей. М.: МК; 2016; 512 с.

2. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы // Гематология и трансфузиология. 2016. – № 1. – Приложение № 2. – С. 1-24.
3. Gay F., Oliva S., Petrucci M.T. et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial // *Lancet. Oncol.* – 2015. – Vol. 16. – № 16. – P. 1617-29.
4. Palumbo A., Cavallo F., Gay F. et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – № 10. – P. 895-905.
5. Brioli A., Perrone G., Patriarca F. et al. Successful mobilization of PBSCs predicts favorable outcomes in multiple myeloma patients treated with novel agents and autologous transplantation // *Bone. Marrow. Transplant.* – 2015. – Vol. 50. – № 5. – P. 673-8.
6. Bensinger W., DiPersio J.F., McCarty J.M. Improving stem cell mobilization strategies: future directions // *Bone. Marrow. Transplant.* – 2009. – Vol. 43. – № 3. P. 181-95.
7. Nademanee A.P., DiPersio J.F., Maziarz R.T. et al. Plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor versus placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for mobilization of CD34+ hematopoietic stem cells in patients with multiple myeloma and low peripheral blood CD34+ cell count: results of a subset analysis of a randomized trial // *Biol. Blood. Marrow. Transplant.* – 2012. – Vol. 18. – № 10. – P. 1564-72.
8. Chen Y.B., Batchelor T., Li S. et al. Phase II trial of high-dose rituximab with high-dose cytarabine mobilization therapy and high-dose thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide (R-TBC) autologous stem cell transplant in patients with CNS involvement by non-Hodgkin lymphoma // *Cancer.* – 2015. – Vol. 121. № 2. – P. 226-33.
9. Wood W.A., Whitley J., Moore D. et al. Chemomobilization with etoposide is highly effective in patients with multiple myeloma and overcomes the effects of age and prior therapy // *Biol. Blood. Marrow. Transplant.* – 2011. – Vol. 17. – № 1. – P. 141-6.
10. Magagnoli M., Sarina B., Balzarotti M. et al. Mobilizing potential of ifosfamide/vinorelbine-based chemotherapy in pretreated malignant lymphoma // *Bone. Marrow. Transplant.* – 2001. – Vol. 28. - № 10. – P. 923-7.
11. Santoro A., Mazza R., Pulsoni A. et al. Bendamustine in combination with gemcitabine and vinorelbine is an effective regimen as induction chemotherapy before autologous stem-cell

transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: final results of a multicenter phase II study // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – № 27. – P. 293-9.

12. Annunziata M., Celentano M., Pocali B. et al. Vinorelbine plus intermediate dose cyclophosphamide is an effective and safe regimen for the mobilization of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma // *Ann. Hematol.* – 2006. – Vol. 85. – № 6. – P. 394-9.

13. Bargetzi M.J., Passweg J., Baertschi E. et al. Mobilization of peripheral blood progenitor cells with vinorelbine and granulocyte colony-stimulating factor in multiple myeloma patients is reliable and cost effective // *Bone Marrow Transplant.* – 2003. – Vol. 31. – № 2. – P. 99-103.

14. Heizmann M., O'Meara A.C., Moosmann P.R. et al. Efficient mobilization of PBSC with vinorelbine/G-CSF in patients with malignant lymphoma // *Bone Marrow Transplant.* – 2009. – Vol. 44. – № 2. – P. 75-9.

15. Samaras P., Pfrommer S., Seifert B. et al. Efficacy of vinorelbine plus granulocyte colony-stimulation factor for CD34+ hematopoietic progenitor cell mobilization in patients with multiple myeloma // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2015. – Vol. 21. – № 1. – P. 74-80.

16. Kumar S., Dispenzieri A., Lacy M.Q. et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma // *Leukemia.* – 2007. – Vol. 21. – № 9. – P. 2035-42.

17. Mazumder A., Kaufman J., Niesvizky R. et al. Effect of lenalidomide therapy on mobilization of peripheral blood stem cells in previously untreated multiple myeloma patients // *Leukemia.* – 2008. – Vol. 22. – № 6. – P. 1280-1.

18. [Bhutani D.](#), [Zonder J.](#), [Valent J.](#) et al. Evaluating the effects of lenalidomide induction therapy on peripheral stem cells collection in patients undergoing autologous stem cell transplant for multiple myeloma // [Support. Care. Cancer.](#) – 2013. – Vol. 21. – № 9. – P. 2437-42.

19. De Mel S., Chen Y., Lin A. et al. Vinorelbine-cyclophosphamide compared to cyclophosphamide in peripheral blood stem cell mobilization for multiple myeloma // *Blood.* – 2015. – Vol. 126. – № 23. – P. 3103.

20. Schmid A., Friess D., Taleghani B.M. et al. Role of plerixafor in autologous stem cell mobilization with vinorelbine chemotherapy and granulocyte-colony stimulating factor in patients with myeloma: a phase II study (PAV-trial) // *Leuk. Lymphoma.* – 2015. – Vol. 56. – № 3. – P. 608-14.

21. To L.B., Levesque J.P., Herbert K.E. How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly // *Blood.* – 2011. – Vol. 118. – № 17. – P. 4530-40.

22. Pozotrigio M., Adel N., Landau H. et al. Factors impacting stem cell mobilization failure rate and efficiency in multiple myeloma in the era of novel therapies: experience at Memorial Sloan Kettering Cancer Center // Bone. Marrow. Transplant. – 2013. – Vol. 48. – № 8. – P. 1033-9.
23. Mark T., Stern J., Furst J.R. et al. Stem cell mobilization with cyclophosphamide overcomes the suppressive effect of lenalidomide therapy on stem cell collection in multiple myeloma // Biol. Blood. Marrow. Transplant. – 2008. – Vol. 14. – № 7. – P. 795-8.